

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) Nº de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 819 718

(21) Nº d'enregistrement national :

01 00905

(51) Int Cl⁷ : A 61 K 7/48, A 61 K 35/78, A 23 L 1/29

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22.01.01.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : CODIF INTERNATIONAL SA Société
anonyme — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 26.07.02 Bulletin 02/30.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(72) Inventeur(s) : GEDOIN ANTOINE, VALLEE
ROMUALD et MORVAN PIERRE YVES.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET LE GUEN ET MAILLET.

(54) PRODUIT COSMETIQUE.

(57) Produit cosmétique destiné à combattre le vieillissement de la peau, comprenant des extraits lipidiques de plantes appartenant aux familles des apiacées, des cistacées, des astéracées ou des lamiacées.

FR 2 819 718 - A1



L'invention concerne un produit cosmétique ou pharmaceutique contenant des extraits lipidiques de plantes agissant sur la division et la différenciation des cellules de l'épiderme humain. L'invention concerne également un additif alimentaire contenant de tels extraits.

5 L'épiderme est une structure dynamique de la peau humaine. Il est essentiellement constitué d'une famille cellulaire : les kératinocytes. Ceux-ci, produits par une couche de cellules souches à la base de l'épiderme, se différencient dans l'épaisseur de l'épiderme : initialement quasi-cubiques, ils deviennent polyédriques puis s'aplatissent et aboutissent en surface à la production d'une couche 10 cornée, plus ou moins épaisse. L'épiderme est donc à la fois le siège d'une multiplication cellulaire (couche basale) et une zone de différenciation cellulaire (couche intermédiaire) qui conduit à la formation d'une structure protectrice bien différenciée (couche cornée).

15 La division des cellules souches est régulée par des cytokines et des facteurs de croissance, comme le facteur de croissance épidermique ou EGF (Epidermal Growth Factor). On sait que, contrairement aux hormones stéroïdes et aux vitamines d'origine lipidique qui peuvent traverser la membrane plasmique pour se fixer sur des récepteurs nucléaires, les cytokines et les facteurs de croissance agissent via des récepteurs membranaires.

20 Parmi les substances thérapeutiques susceptibles de réguler la prolifération et la différenciation des kératinocytes, l'acide rétinoïque (AR) et ses dérivés (rétinoïdes) sont utilisés depuis plusieurs années. Ils ont cependant le désavantage d'être tératogènes et de présenter une intolérance cutanée. L'application d'acide rétinoïque sur la peau diminue l'expression de protéines habituellement exprimées au cours de 25 la différenciation des cellules épidermiques, notamment la cytokératine 1 (CK1), la transglutaminase 1 (TGM1) et les desmplakines (DP). L'acide rétinoïque exerce son activité via des récepteurs nucléaires (RAR, RXR), mais aussi via des protéines cytoplasmiques. En effet, il a été détecté, dans le cytoplasme des cellules sensibles à l'acide rétinoïque, des protéines dénommées CRABP-I et CRABP-II, liant 30 spécifiquement l'acide rétinoïque cellulaire (*cellular retinoic acid binding proteins I*

and II). La protéine CRABP-II est le produit d'un gène qui est exprimé principalement au cours de l'embryogénèse, particulièrement dans le développement du système nerveux et du visage, mais qui continue à être exprimé chez l'adulte notamment dans les cellules de la peau. L'expression des ARN messagers de CRABP-II est spécifiquement induite par l'acide rétinoïque et elle est régulée par des cytokines connues pour jouer un rôle dans le différenciation épidermique comme l'interleukine-1. Les protéines CRABP-II régulent la concentration intracellulaire en acide rétinoïque mais aussi le transport et le métabolisme de celui-ci. En effet, la protéine CRABP-II modifie l'expression des gènes sensibles à l'acide rétinoïque qui régulent la prolifération et la différenciation.

Le problème à la base de l'invention est de proposer une substance régulant la prolifération et la différenciation des kératinocytes et qui ne présente pas les effets indésirables de l'acide rétinoïque.

Le problème est résolu par la découverte de propriétés analogues à celles de l'acide rétinoïque et du facteur de croissance EGF dans des extraits lipidiques de certaines familles de plantes dites de bord de mer comme le *Criithmum maritimum* encore appelée Criste marine, le *Cistus monspeliensis*, l'*Helichrysum italicum* et le *Lavandula stoechas*.

De manière étonnante, on a notamment pu montrer que certains extraits de ces plantes, bien que ne contenant pas de pro-Vitamine A (un rétinoïde végétal), pouvaient avoir un effet de régulation similaire à celui de l'acide rétinoïque sans engendrer d'effets inflammatoires.

Pour chacune des plantes *Criithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*, *Helichrysum italicum* et *Lavandula stoechas*, un extrait a été obtenu par co-extraction au CO₂ supercritique en présence d'un solvant composé de triglycérides d'origine végétale (C8-C10 TG). Le CO₂ supercritique et le co-solvant végétal présentent l'avantage de stabiliser l'extrait sans le dégrader. On peut néanmoins envisager d'autres types de solvants pour l'extraction.

Après remontée à la température ambiante et évaporation du CO₂, l'extrait est solidifié sous forme de cire, par ajout d'une huile d'origine végétale (C16-C18 TG),

solide à température ambiante. La cire obtenue présente l'avantage d'être stable à l'oxydation.

Comme on le verra plus loin, on a pu mettre en évidence que ces cires favorisent l'expression de gènes codant pour des protéines habituellement stimulées par l'acide rétinoïque et ses dérivés.

Ainsi, un traitement par les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis* et d'*Hélichrysum italicum* augmente l'expression du gène CRABP-II codant pour la protéine cellulaire liant l'acide rétinoïque (*cellular retinoic acid-binding protein II* ou CRABP-II) et favorise la différenciation cellulaire. En outre, comme l'acide rétinoïque et ses dérivés, les cires obtenues favorisent l'expression des gènes codant respectivement pour le facteur de croissance endothéial (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) et pour son récepteur (VEGFR1), ce qui permet une régulation positive de la division des cellules basales.

Parallèlement, on a pu mettre en évidence que les cires obtenues inhibent l'expression de gènes codant pour des protéines habituellement exprimées au cours de la différenciation épidermique. Cette action de répression est également une propriété de l'acide rétinoïque et de ses dérivés.

Par exemple, un traitement par les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis*, d'*Hélichrysum italicum* et de *Lavandula stoechas* diminue l'expression des gènes codant pour des protéines de cohésion intracellulaire telles que la desmplakine 1, la cytokératine 1, la cytokératine 6 ou des protéines enzymatiques telles que la transglutaminase 1.

Les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis*, d'*Hélichrysum italicum* et de *Lavandula stoechas* ont donc des effets similaires aux rétinoïdes en ce qui concerne la régulation positive ou négative des gènes intervenant dans la différenciation des kératinocytes.

En revanche, on a montré de manière significative, que contrairement à l'acide rétinoïque, les cires n'induisent pas de réaction de type inflammatoire, car les gènes codant les cytokines inflammatoires que sont l'interleukine-1 alpha (IL-1A) et bêta (IL-1B) ne sont pas stimulés. Au contraire, une tendance à augmenter l'expression du

gène codant l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 alpha (1L-1RA) a même été observée pour les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis* et de *Lavandula stoechas*, ce qui plaide en faveur d'une action anti-inflammatoire.

On a pu également mettre en évidence que les cires obtenues à partir de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis* et de *Lavandula stoechas* augmentent l'expression du gène codant pour un facteur de réponse à l'EGF (*EGF response factor 1* ou ERF1).

De plus, il a été observé que la cire obtenue à partir de *Cistus monspeliensis* favorise l'expression des gènes codant pour le récepteur au facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor* ou EGFR).

Enfin, on a noté que les cires de *Criste marine*, d'*Hélichrysum italicum* et de *Lavandula stoechas* augmentent sensiblement l'expression du gène codant pour un facteur de croissance, de type EGF, liant l'héparine (*heparin-binding EGF-like growth factor* ou HB-EGF). Ce gène est d'ailleurs également stimulé par l'acide rétinoïque.

En conclusion, les cires des plantes précitées agissent donc tant sur la différenciation épidermique (effets inhibiteurs et stimulants similaires à ceux de rétinoïdes) que sur la division des kératinocytes (effet stimulant similaire à celui du facteur EGF).

En stimulant la division des cellules souches et en régulant la différenciation des cellules kératinocytaires, les cires de plantes favorisent l'épaississement de l'épiderme et sa maturation. Elles peuvent être utilisées comme principe actif dans un produit cosmétique notamment pour combattre les effets du vieillissement des cellules de la peau. Elles peuvent également être utilisées en dermatologie, comme principe actif d'un produit pharmaceutique pour traiter les troubles de la différenciation des kératinocytes, notamment comme anti-psoriasiques. Un traitement prophylactique est également envisageable. En outre, grâce à leur action de stimulation de la division cellulaire, similaire à celui de l'EGF, les cires de plantes peuvent encore être utilisées comme principe actif d'un produit pharmaceutique destiné à accélérer la cicatrisation. Le produit cosmétique ou pharmaceutique à base

de cires de plantes peut être destiné à une application externe topique ou à une ingestion par voie orale.

Une autre application des cires végétales est leur incorporation dans des produits alimentaires afin d'obtenir l'effet cosmétique susmentionné.

5

De manière générale, les cires végétales seront obtenues à partir de plantes de :

- la famille des apiacées (Apiaceae), notamment du genre *Crithmum*, par exemple de *Crithmum maritimum* ;
- la famille des cistacées (Cistaceae), notamment du genre *Cistus*, par exemple de *Cistus monspeliensis* ;
- la famille des astéracées (Asteraceae), notamment du genre *Helichrysum*, par exemple de *Helichrysum italicum* ;
- la famille des lamiacées (Lamiaceae), notamment du genre *Lavandula*, par exemple de *Lavandula stoechas*.

10
15

Protocole expérimental :

Les cires obtenues à partir de *Crithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*,

Helichrysum italicum et *Lavandula stoechas* ont été diluées à 1 % dans le solvant

20 utilisés pour l'extraction, puis appliquées à la surface d'épidermes humains reconstitués (en *duplicata*) et étalées à l'aide de petits pinceaux stériles. Les épidermes ont été incubés pendant 24 heures à 37° C. Les tissus ont été ensuite dissociés de leurs nacelles, immédiatement placés dans des tubes stériles (*RNAse-free*) et congelés à - 80° C.

25

L'action des cires précitées sur l'expression des gènes a été étudiée à partir d'une analyse des acides ribonucléiques messagers (ARNm).

Les acides ribonucléiques ont d'abord été extraits et purifiés par des méthodes classiques puis analysés par hybridation spécifique avec des sondes fixées sur une membrane (méthode dite des « microarrays »).

Plus précisément, l'ADN a d'abord été éliminé des échantillons par incubation en présence de *Dnase I*. L'absence d'ADN résiduel a été vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose.

Les ARN messagers (ARNm) ont été ensuite purifiés par une étape 5 d'hybridation des queues poly(A) des ARNm à des amorces oligo(dT) biotinyliées suivie d'une étape de capture sélective sur billes de streptavidine.

Des sondes ADN multiple marquées au ^{32}P ont été réalisées par réverse-transcription des ARNm liés sur billes de poly(dT), à l'aide d'un pool d'amorces ARN (primers) spécifiques des séquences immobilisées sur les « arrays », en 10 présence de $[\alpha^{32}\text{P}]\text{-dATP}$.

Des cDNAs immobilisés sur chaque membrane ont été hybridés (pendant une nuit à 68° C) aux sondes marquées correspondantes. Les filtres ont ensuite été lavés en conditions stringentes (à 68° C) et placés dans des sacs plastiques individuels pour analyse. L'analyse a eu lieu par quantification directe de la radioactivité des spots.

15

Résultats :

Les résultats sont regroupés dans le Tableau I. La signification des différentes colonnes est donnée ci-après :

- 20 **T** est un épiderme témoin traité par le solvant d'extraction (C8-C10 TG) utilisé pour diluer les cires de plantes ;
CRIST est un épiderme traité par la cire de *Criste marine* diluée à 1 % dans le solvant d'extraction (C8-C10 TG);
CISTE est un épiderme traité par la cire de *Cistus monspeliensis* diluée à 1 % dans le 25 solvant d'extraction (C8-C10 TG);
HELI est un épiderme traité par la cire d'*Helichrysum italicum* diluée à 1 % dans le solvant d'extraction (C8-C10 TG);
LAV est un épiderme traité par la cire de *Lavandula stoechas* diluée à 1 % dans le solvant d'extraction (C8-C10 TG);

RA donne l'effet de l'acide rétinoïque sur l'expression du gène, tel que connu dans l'état de l'art.

Les différentes lignes sont relatives à différents marqueurs ou, de manière 5 équivalente, aux gènes correspondant à ces marqueurs.

Les résultats sont exprimés (chiffres de gauche) en unités relatives (UR). Ils expriment la radioactivité moyenne des points du double spot correspondant à chaque gène, corrigée du bruit de fond et des différences d'intensité de marquage des sondes. Ils ont été également exprimés (chiffre de droite) en pourcentages du témoin 10 non traité.

On a considéré qu'un gène était exprimé significativement lorsque son UR était supérieure ou égale à un seuil de 1.5 , c'est-à-dire lorsque le doublet était visible sur les images.

On a pris pour marqueurs de référence (« housekeeping »), l'ubiquitine et la 15 glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (G3PDH) . Comme le font apparaître les deux premières lignes du tableau, ces gènes ont été bien visualisés et l'on peut vérifier qu'aucune cire n'a d'effet significatif sur l'expression des gènes de référence. La moyenne des résultats de comptage des marqueurs « housekeeping » a été prise comme référence pour quantifier de façon relative l'expression des autres 20 marqueurs. On s'affranchit ainsi des variations relatives d'intensité de marquage des différentes sondes utilisées. La correction a été réalisée à partir des intensités de marquage des gènes de référence pour les différentes sondes.

On a considéré qu'un produit avait un effet répresseur si le niveau obtenu était inférieur de plus de 50 % à celui du témoin (soit un ratio inférieur à 50 %) et était 25 stimulant si le niveau obtenu était supérieur de plus de 50 % à celui du témoin (soit un ratio supérieur à 150 %).

En ce qui concerne la protéine cellulaire liant l'acide rétinoïque (CRABP-II), on constate une augmentation de l'expression du gène CRABP-II de + 113 %, + 86 % et + 183 % par rapport au témoin (ratios 213 %, 186 % et 283 % 30 respectivement) pour les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis* et

d'*Hélichrysum italicum*. La cire de *Lavandula stoechas* a également une tendance à augmenter ce gène (+ 43 %).

Les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis*, d'*Hélichrysum italicum* et de *Lavandula stoechas* diminuent l'expression des gènes codant pour des protéines exprimées lors de la différenciation épidermique : la desmoplakine 1 (- 80 % et - 74 % pour les cires d'*Hélichrysum italicum* et de *Lavandula stoechas*), la desmoplakine 3 (- 69 % et - 59 % pour les cires de *Cistus monspeliensis* et d'*Hélichrysum italicum*), la cytokératine 1 (- 90 % pour les quatre cires de plantes), la cytokératine 6 (- 79 % pour la cire de *Cistus monspeliensis*), la transglutaminase 1 (- 65 % et - 61 % pour les cires de *Criste marine* et d'*Hélichrysum italicum*).

Enfin, les quatre cires de plantes augmentent l'expression des gènes codant pour les facteurs de croissance : VEGF (+ 99 % et + 58 % pour la *Criste marine* et *Cistus monspeliensis*) et VEGFR1 (de + 55 % à + 186 %).

Les cires ne stimulent en revanche pas la production de cytokines inflammatoires : l'interleukine-1 alpha (IL-1A) ou béta (IL-1B). A contrario, les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis* et de *Lavandula stoechas* ont tendance à stimuler l'expression du gène codant l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 alpha (IL-1RA) (+ 45 %, + 29 %, + 40 % respectivement).

Concernant les facteurs de croissance épidermique, les cires de *Criste marine*, de *Cistus monspeliensis* et de *Lavandula stoechas* augmentent de respectivement + 74 %, + 195 % et + 53 % l'expression du gène codant pour un facteur de réponse à l'EGF (ERF1), la cire de *Cistus monspeliensis* augmente de 57 % l'expression du gène codant pour le récepteur EGFR et les cires de *Criste marine*, d'*Hélichrysum italicum* et de *Lavandula stoechas* augmentent de respectivement + 120 %, + 140 % et + 194 % l'expression du gène codant le facteur de croissance HB-EGF.

Tableau I

marqueur	T UR	CRIST UR %		CISTE UR %		HELI UR %		LAV UR %		RA
<i>ubiquitin</i>	551.1	671.5	122	652.2	118	694.4	126	645.1	117	
<i>glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (G3PDH)</i>	29.7	36.4	122	35.9	121	31.8	107	46.3	156	
cellular retinoic acid-binding protein II (CRABP-II)	3.5	7.4	213	6.5	186	9.9	283	5.0	143	+
desmoplakine I & II (DPI & DPII)	33.7	20.1	60	38.1	113	6.7	20	8.8	26	-
desmoplakine III (DP3)	68.4	47.1	69	21.4	31	28.1	41	41.0	60	-
transglutaminase 1 (TGM1)	30.6	10.8	35	15.0	49	12.0	39	17.1	56	-
cytokeratine 1 (CK1)	389.9	23.2	6	25.0	6	12.3	3	35.7	9	-
cytokeratine 6 (CK6)	127.1	78.2	62	27.2	21	115.7	91	119.2	94	-
interleukine-1 alpha (IL-1A)	3.4	3.0	88	2.8	83	2.8	83	2.6	78	+
interleukine-1 beta (IL-1B)	2.4	3.1	126	2.3	96	2.2	91	2.2	89	
interleukine-1 receptor antagonist protein (IL-1RA)	9.1	13.3	145	11.8	129	7.4	81	12.8	140	
epidermal growth factor receptor (EGFR)	1.0	1.4	132	1.6	157	1.1	106	1.3	125	
EGF response factor 1 (ERF1)	9.8	17.1	174	28.9	295	9.9	100	15.0	153	
heparin-binding EGF-like growth factor (HBEGF)	5.7	12.5	220	nd	nd	13.7	240	16.7	294	+
vascular endothelial growth factor precursor (VEGF)	6.0	11.9	199	9.4	158	3.1	52	7.6	127	
vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1)	3.1	6.8	221	8.8	286	5.9	191	4.8	155	

REVENDICATIONS

- 1) Produit cosmétique destiné à combattre le vieillissement de la peau, caractérisé en ce qu'il comprend des extraits lipidiques de plantes appartenant aux familles des apiacées, des cistacées, des astéracées ou des lamiacées.
- 5 2) Produit cosmétique selon la revendication 1, caractérisé en ce que les extraits lipidiques sont obtenus à partir d'une ou de plusieurs des plantes *Crithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*, *Helichrysum italicum* et *Lavandula stoechas*.
- 10 3) Produit cosmétique selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une cire végétale.
- 15 4) Procédé de fabrication d'un produit cosmétique, caractérisé en ce que l'on extrait des composés lipidiques de plantes appartenant aux familles des apiacées, des cistacées, des astéracées ou des lamiacées par co-extraction au CO₂ supercritique en présence d'un solvant composé de triglycérides d'origine végétale.
- 20 5) Procédé de fabrication selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on extrait les composés lipidiques de l'une ou de plusieurs des plantes *Crithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*, *Helichrysum italicum* et *Lavandula stoechas*.
- 25 6) Procédé de fabrication selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que l'on ajoute aux dits composés lipidiques une huile d'origine végétale solide à température ambiante.
- 7) Produit pharmaceutique destiné à un traitement dermatologique, caractérisé en ce qu'il comprend des extraits lipidiques de plantes appartenant aux familles des apiacées, des cistacées, des astéracées ou des lamiacées.

8) Produit pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisé en ce que les extraits lipidiques sont obtenus à partir d'une ou de plusieurs des plantes *Crithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*, *Hélichrysum italicum* et *Lavandula stoechas*.

5 9) Produit pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une cire végétale.

10 10) Procédé de fabrication d'un produit pharmaceutique destiné à un traitement dermatologique, caractérisé en ce que l'on extrait des composés lipidiques de plantes appartenant aux familles des apiacées, des cistacées, des astéracées ou des lamiacées par co-extraction au CO₂ supercritique en présence d'un solvant composé de triglycérides d'origine végétale.

15 11) Procédé de fabrication selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on extrait les composés lipidiques de l'une ou de plusieurs des plantes *Crithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*, *Hélichrysum italicum* et *Lavandula stoechas*.

20 12) Procédé de fabrication selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que l'on ajoute aux dits composés lipidiques une huile d'origine végétale solide à température ambiante.

25 13) Additif alimentaire à effet cosmétique, caractérisé en ce qu'il comprend des extraits lipidiques de plantes appartenant aux familles des apiacées, des cistacées, des astéracées ou des lamiacées.

14) Additif alimentaire selon la revendication 13, caractérisé en ce que les extraits lipidiques sont obtenus à partir d'une ou de plusieurs des plantes *Crithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*, *Hélichrysum italicum* et *Lavandula stoechas*.

- 16) Procédé de fabrication d'un additif alimentaire, caractérisé en ce que l'on extrait des composés lipidiques de plantes appartenant aux familles des apiacées, des cistacées, des astéracées ou des lamiacées par co-extraction au CO₂ supercritique en présence d'un solvant composé de triglycérides d'origine végétale.
- 5
- 17) Procédé de fabrication selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on extrait les composés lipidiques de l'une ou de plusieurs des plantes *Crithmum maritimum*, *Cistus monspeliensis*, *Hélichrysum italicum* et *Lavandula stoechas*.
- 10
- 18) Procédé de fabrication selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que l'on ajoute aux dits composés lipidiques une huile d'origine végétale solide à température ambiante.

2819718

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**
N° d'enregistrement
nationalFA 603374
FR 0100905établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes				
X	EP 0 919 218 A (SHISEIDO CO LTD) 2 juin 1999 (1999-06-02) * page 2, ligne 11 - ligne 13 * * revendication 7 *	1	A61K7/48 A61K35/78 A23L1/29		
X	FR 2 761 884 A (SEDERMA SA) 16 octobre 1998 (1998-10-16) * abrégé * * revendications 1,12 *	1,7			
X	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; stn, ca an 133:271402, XP002176939 * abrégé * & JP 2000 273032 A (KAO CORP) 3 octobre 2000 (2000-10-03)	1			
X	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; stn, ca an 133:63615, XP002176940 * abrégé * & JP 2000 178168 A (ICHIMARU PHARCOS INC.) 27 juin 2000 (2000-06-27)	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K		
A	WO 98 05294 A (HYLDGAARD JOERGEN ; JENSEN ANETTE SEVERIN (DK); LARSEN JIMMI (DK);) 12 février 1998 (1998-02-12) * abrégé * * page 25, ligne 11 * * revendications *	1			
2					
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur			
6 septembre 2001		Pelli Wablat, B			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire					
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant					

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0100905 FA 603374**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **06-09-2001**.

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0919218 A	02-06-1999	CN 1220595 A CN 1220595 T JP 10316530 A WO 9841183 A	23-06-1999 23-06-1999 02-12-1998 24-09-1998
FR 2761884 A	16-10-1998	AU 6841198 A WO 9844905 A	30-10-1998 15-10-1998
JP 2000273032 A	03-10-2000	AUCUN	
JP 2000178168 A	27-06-2000	AUCUN	
WO 9805294 A	12-02-1998	AU 3692097 A BR 9711019 A CN 1226816 A EP 0915693 A	25-02-1998 17-08-1999 25-08-1999 19-05-1999
JP 2001114634 A	24-04-2001	AUCUN	
WO 0051562 A	08-09-2000	JP 2000256122 A JP 2001139466 A	19-09-2000 22-05-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)